



(12)

**SOLICITUD de PATENTE**

(43) Fecha de publicación: **02/04/2004** (51) Int. Cl. 7: **A61K 31/4196, A61K 09/20**  
(22) Fecha de presentación: **08/08/2002**  
(21) Número de solicitud: **PA02007641**

(71) Solicitante:  
**ALPARIS, S.A. DE C.V.**  
**Lope de Vega No. 117-1002 11570 Distrito**  
**Federal MX**

(72) Inventor(es):  
**ARZOLA, Paniagua, Angelica**  
**Andres Bello No. 45 Distrito Federal 11560 MX**

(74) Representante:  
**MARIANO SONI.\***  
**Paseo de la Reforma No. 560 MIGUEL**  
**HIDALGO Distrito Federal 11000 MX**

(54) Título: **USO DE FARMACEUTICO DE LA COMBINACION DE FLUCONAZOL-TINIDAZOL Y SU COMPOSICION PARA LA ADMINISTRACION ORAL.**  
(54) Title: **PHARMACEUTICAL USE OF THE FLUCONAZOLE AND TINIDAZOLE COMBINATION AND ITS COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION.**

(57) **Resumen**

La presente invencion se refiere al uso de la combinacion farmaceutica de dos principios activos, los cuales son fluconazol y tinidazol, totalmente compatibles y la composicion para la administracion en el cuerpo humano. Esta combinacion es util para erradicar las infecciones cervico-vulvo-vaginales mixtas y presenta sinergia para obtener un amplio perfil de accion en la terapeutica de este tipo de infecciones.

(57) **Abstract**

The present invention refers to the use of the pharmaceutical composition of two active principles, which are fluconazole and tinidazole, completely compatible and the composition for the administration in the human body. This combination is useful to eradicate vulvo-cervico-vaginal mixed infections and presents synergy to obtain an ample action profile in the therapy of this type of infections.

"USE OF A ITRACONAZOLE-SECNIDAZOLE MIXTURE FOR TREATMENT OF  
FEMALE REPRODUCTIVE APPARATUS INFECTION DISEASES

ABSTRACT

It is described the use of a mixture of compounds comprising itraconazole and secnidazole for the production of a medicament for treatment of female reproductive apparatus infection diseases, such as vaginitis and vaginosis. The compositions for the treatment of such diseases contain as active agents itraconazole and secnidazole and at least an acceptable pharmaceutical carrier.

02/07/41

UNA COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE FLUCONAZOL Y  
TINIDAZOL, LA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, EL USO Y EL  
PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN.

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención consiste en el uso de una combinación farmacéutica de amplio espectro de acción, basada en los principios activos fluconazol y tinidazol, usada específicamente para erradicar diversas afecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas y su  
10 composición farmacéutica para la administración oral.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las vaginitis constituyen uno de los problemas más frecuentes en la consulta ginecológica,  
15 estas infecciones rara vez son graves, pero frecuentemente son recurrentes y difíciles de erradicar además, de que si no se atienden de manera apropiada pueden ayudar a desencadenar problemas de salud mayores.

La flora vaginal es muy variada: estreptococos, estafilococos, *Lactobacillus difteroides*, y  
20 muchas veces hongos. Los lactobacillus son muy importantes para mantener la acidez característica de las secreciones vaginales normales, producida por el ácido láctico que se forma al desdoblarse el glucógeno existente en las células epiteliales vaginales, con pH de 4.5 a 5.

25 En las infecciones vaginales hay varios factores desencadenantes como: exceso de humedad en la zona, ropa ajustada, mala higiene y otros factores. Durante los años de vida fértil, los microorganismos productores de la vaginitis más frecuentes son las *Trichomonas vaginalis*, monilias y el *Haemophilus vaginalis*. Durante la pubertad y la posmenopausia, el epitelio vaginal es más delgado y fácilmente se infecta con varios microorganismos.

30

El fluconazol es un antimicótico derivado de los triazoles, que se encuentra en estado cristalino, con un punto de fusión de entre 138-140 ° C. Se usa para el tratamiento de las micosis superficiales y sistémicas o profundas, tiene un efecto antimicótico, cuyo mecanismo es muy similar al de los imidazoles y triazoles.

5

El fluconazol se absorbe por la vía oral, presentando una biodisponibilidad absoluta de más del 90%, en general no se ve afectada su absorción por fármacos que modifiquen el pH gastrointestinal (Blum et al, 1991), ni por ingesta de alimentos (Stevens, 1988). Así mismo, se distribuye ampliamente en el organismo, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas (Walsh y Pizzo, 1988), se ha visto que el fármaco se distribuye muy bien en la vagina, ya que la relación entre el tejido vaginal y plasma después de la administración oral es de 0.94 a 1.1 (indicando que las concentraciones son prácticamente iguales), mientras que en fluido vaginal con respecto al plasma la relación es de 0.5 a 1.0 y ha mostrado ser altamente efectivo en el tratamiento de la candidiasis vaginal. En un estudio epidemiológico (Ali SE 15 1975) realizado en 1,017 pacientes con candidiasis vaginal que recibieron una dosis de 150 mg, el fluconazol fue efectivo y bien tolerado en 91% de las pacientes. La incidencia de efectos adversos significativos fue menor a 1%. Sin embargo esta situación cambia notablemente cuando el agente causal de la infección no es la *Candida albicans* o en el caso de infecciones mixtas.

20

Por otra parte, sabemos que el tinidazol es un derivado del 5 nitroimidazol, que se encuentra en estado cristalino, con un punto de fusión de entre 127 y 128 ° C, que es efectivo contra bacterias anaeróbicas y protozoarios. Se absorbe completamente por la vía oral y se distribuye ampliamente en el organismo. El tinidazol se distribuye ampliamente en todo el organismo, alcanzando niveles efectivos contra bacterias anaerobias y protozoarios en plasma y algunos otros sitios como la bilis, en el humor acuoso, la placenta, la piel y otros tejidos (Hunt et al, 1982). Su distribución es muy amplia, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas, que es de alrededor del 12%, por lo que su volumen de distribución es relativamente grande, alrededor de 57 litros. Su mecanismo de acción es similar al de los derivados nitroimidazoles que producen su efecto bactericida mediante la formación de 25 30

metabolitos tóxicos, que provocan ruptura del DNA. Al igual que otros antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas o afectan a los ácidos nucleicos, los nitroimidazoles poseen efecto, postantibiótico.

- 5 El tinidazol se ha usado efectivamente en el tratamiento de la amibiasis, giardiasis, y en padecimientos como: cérvico vaginitis por tricomona vaginal, úlceras pépticas asociadas a *Helicobacter pylori* y en la profilaxis quirúrgica contra anaerobios.

En el caso de las infecciones vaginales ocasionadas por *Trychomonas vaginalis*, se obtienen  
10 tasas de curación de aproximadamente 97.3% después de la administración de una dosis oral de 2 g de tinidazol, en los casos donde se sabe que el agente causal de la infección es la *Gardnerella vaginalis*, el porcentaje de curación se incrementa notablemente llegando hasta un 93.2%. Sin embargo en el caso de vaginosis bacteriana no específica, el tinidazol es  
15 efectivo en alrededor de 74% de las pacientes en un esquema de administración de dos días y alrededor del 51% en un régimen de una sola dosis. Es recomendable, en el caso de la vaginitis, que también la pareja se someta a tratamiento, con objeto de disminuir las recaídas.

En el estado de la técnica, encontramos la patente mexicana número 188752, en la que se  
20 realiza una combinación entre el itraconazol y el secnidazol, esta combinación tiene la característica de que para alcanzar el efecto terapéutico, se requiere de un esquema de tratamiento de tres días.

La combinación novedosa entre el tinidazol y el fluconazol, a la fecha no ha sido reportada,  
25 presentando la combinación farmacéutica varias ventajas importantes como son las que se mencionan a continuación:

- Un efecto de amplio espectro, debido a que la combinación permite al médico atacar de  
30 manera confiable y segura en términos farmacéuticos las infecciones mixtas, sin la necesidad de esperar estudios de gabinete.

- La combinación tiene un esquema de tratamiento de un día, debido a que el tratamiento proporciona un efecto combinado, que erradica las infecciones vaginales.
- 5   • Incremento en el espectro de acción en infecciones cérvico-vulvo-vaginales, al realizarse la combinación de los dos principios activos de esta manera se logra tener un producto más efectivo que los tratamientos tradicionales, en contra de las infecciones mixtas
- 10   • El menor número de tomas incrementa la adherencia del paciente al tratamiento, es decir el paciente no abandona el tratamiento.
- 15   • Disminución de la posibilidad de falla debido a discontinuación, debido a que el paciente no olvida tomar la dosis respectiva, en consecuencia del esquema simplificado de tratamiento de un solo día.
- 20   • Aceptación por parte del paciente para un tratamiento de menor número de tomas, en contra de infecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas.
- 25   • El tratamiento de un día es más fácil de aceptar por la pareja, esto es el tratamiento deberá administrarse a la pareja ya que la vía sexual es uno de los vectores de transmisión de las infecciones cérvico-vulvo-vaginales.
- La combinación se absorbe de manera completa en el tracto gastrodigestivo, con lo cual se consiguen concentraciones plasmáticas apropiadas, sin que los principios activos se interfieran entre si. Este efecto sucede con o sin alimentos; lo cual tiene como consecuencia que no exista limitante en la hora de administración del producto.
- La combinación de fluconazol-tinidazol, no presenta interacción en la eliminación, ni en la vida media de cada uno de los principios activos, se encontró que esto permite una

adecuada coadyuvancia de los efectos terapéuticos al realizar la combinación, sin poner en peligro la salud del paciente.

- La combinación es estable y aceptable en términos farmacéuticos.

5

Es por lo tanto un objeto de la presente invención, proporcionar una composición farmacéutica útil para preparar un medicamento efectivo para tratar enfermedades cérvico-vulvo-vaginales, utilizando el efecto sinérgico de los principios activos denominados fluconazol y tinidazol, con menores dosis y en un solo día de tratamiento en dos tomas.

10

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### INTERACCIONES

15

Debido al comportamiento de los principios activos, la administración de medicamentos en combinación, no es fácil, ya que al administrar dos o más medicamentos en una sola forma farmacéutica, pueden suceder varias interacciones medicamentosas, reacciones adversas, efectos secundarios, incompatibilidad (física, química y fisicoquímica) así como problemas tecnológicos, todas ellas nocivas para el cuerpo humano, lo cual puede impedir que se obtengan los beneficios esperados por el médico a primera vista con solo administrar los medicamentos por separado; en lo que respecta a la combinación del fluconazol y el tinidazol, se tomaron en cuenta las actividades farmacológicas, la farmacocinética, la biodisponibilidad, la compatibilidad fisicoquímica y las consideraciones reológicas para llevar a cabo la combinación.

25

En términos generales podemos clasificar estas interacciones en dos grandes grupos:

- Interacciones farmacocinéticas, son las asociadas al comportamiento de los principios activos en el cuerpo humano.

30

- Interacciones químico-farmacéuticas, las cuales se deben a la naturaleza física, química y fisicoquímica de las sustancias utilizadas en las formas farmacéuticas.

A continuación se describen estas interacciones.

5

## INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Las principales interacciones farmacocinéticas que pueden ocurrir se dan en los siguientes niveles:

10

### ABSORCIÓN

La absorción de un medicamento consiste en el paso de las moléculas desde el lugar de administración hasta la circulación sanguínea, a través de una barrera biológica.

15

Existen varios mecanismos involucrados en la fisicoquímica de los medicamentos, que pueden limitar la absorción al proporcionar medicamentos en combinación, estas interacciones pueden limitar la efectividad de las combinaciones farmacéuticas, la principal de ellas es la quelación (que un fármaco atrape a otro y por lo tanto impida su absorción), así como la presencia de efectos sobre el vaciado gástrico o en la motilidad gástrica (Gibaldi, 1991).

20

### DISTRIBUCIÓN

Desde el momento en que las moléculas del principio activo llegan a la corriente sanguínea, sufren un transporte pasivo hacia todas las regiones del organismo y están en condiciones de franquear otras barreras constituidas por membranas.

25

Dentro de los aspectos a considerar como posibilidad de interacciones en el ámbito de la distribución de fármacos, tenemos principalmente la unión a proteínas plasmáticas, ya que

30



- Interacciones químicos-farmacéuticas, las cuales se deben a la naturaleza física, química y fisicoquímica de las sustancias utilizadas en las formas farmacéuticas.

A continuación se describen estas interacciones.

5

## INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Las principales interacciones farmacocinéticas que pueden ocurrir se dan en los siguientes niveles:

10

### ABSORCIÓN

La absorción de un medicamento consiste en el paso de las moléculas desde el lugar de administración hasta la circulación sanguínea, a través de una barrera biológica.

15

Existen varios mecanismos involucrados en la fisicoquímica de los medicamentos, que pueden limitar la absorción al proporcionar medicamentos en combinación, estas interacciones pueden limitar la efectividad de las combinaciones farmacéuticas, la principal de ellas es la quelación (que un fármaco atrape a otro y por lo tanto impida su absorción), así como la presencia de efectos sobre el vaciado gástrico o en la motilidad gástrica (Gibaldi, 1991).

20

### DISTRIBUCIÓN

Desde el momento en que las moléculas del principio activo llegan a la corriente sanguínea, sufren un transporte pasivo hacia todas las regiones del organismo y están en condiciones de franquear otras barreras constituidas por membranas.

25

Dentro de los aspectos a considerar como posibilidad de interacciones en el ámbito de la distribución de fármacos, tenemos principalmente la unión a proteínas plasmáticas, ya que

30

se puede establecer una competencia entre diferentes fármacos para unirse a un mismo sitio de unión, desplazando al otro y ocasionando que se encuentren niveles libres de fármaco más altos que podrían ocasionar efectos tóxicos (Gibaldi, 1991).

## 5 ELIMINACIÓN

La presencia de una molécula exógena en el organismo, desencadena fenómenos que conducen a la desaparición de este factor extraño, este proceso se conoce como eliminación. En el proceso de eliminación de fármacos, también pueden existir interacciones medicamentosas; estas se pueden producir a niveles renales o metabólicos; en el caso de la excreción renal hay factores que se deben tomar en cuenta, como son modificaciones al pH urinario, competencia por los sitios transportadores de túbulos o la modificación del flujo renal (Gibaldi, 1991). En el caso de eliminación por metabolismo, la principal interacción es por inducción enzimática, inhibición enzimática o competencia por los sitios de unión, tanto en proteínas como en enzimas metabolizadoras (Gibaldi 1991).

Mientras que en el ámbito tecnológico y farmacéutico pueden suceder las siguientes interacciones (Connors, 1986):

## 20 INTERACCIONES QUÍMICO-FARMACÉUTICAS

### INTERACCIONES FÍSICAS

Se ha demostrado que el simple contacto físico de dos sustancias puede producir variaciones en las propiedades físicas de las mismas, específicamente se han observado modificaciones al color, sabor y olor, esta situación convierte al producto en simplemente no aceptable para el consumo humano.

## INTERACCIÓN QUÍMICA

Debido a su naturaleza, las sustancias químicas y en especial de los principios activos, pueden suceder varias interacciones químicas al ponerlos en contacto en la misma fase, la primera de ellas el aceleramiento de las reacciones de degradación como lo son la hidrólisis, fotólisis, oxido-reducción, solvólisis y reacciones de polimerización, una combinación de principios activos, como la de fluconazol-tinidazol, deberá realizarse buscando evitar que se presenten y/o aceleren reacciones de degradación de los activos y/o excipientes farmacéuticos.

## INTERACCIÓN FISICOQUÍMICA

Las interacciones fisicoquímicas son probablemente las más preocupantes al realizar una combinación de principios activos en una forma farmacéutica, estas interacciones se manifiestan de manera más sutil y requieren de técnicas especializadas para su determinación, en general se puede producir un cambio de estructura cristalina, cambios de pH y modificaciones a la estructura química (isómeros, equilibrios ceto-enol entre otros) estos cambios pueden afectar muy seriamente el desempeño biofarmacéutico de los principios activos. En este sentido, se prefieren las formas farmacéuticas sólidas por el bajo nivel de energía libre de Gibbs (mayor estabilidad), lo que conduce a minimizar estas posibilidades.

## PROBLEMAS REOLÓGICOS

La combinación de principios activos sólidos, requiere de estudios específicos, en especial es de vital importancia que se solucionen los problemas de reología de los sólidos a fin de proporcionar una mezcla homogénea, de no conseguirse lo anterior, el producto no cumpliría con los criterios farmacéuticos y las especificaciones de calidad necesarias para la comercialización del producto. En general los problemas mayores se presentan por las diferencias en el estado cristalino de los polvos (cristales o amorfos), en el tamaño de los cristales o bien por las diferencias en las concentraciones de los principios activos en la combinación, como es el caso de la combinación fluconazol-tinidazol, resulta particularmente

difícil asegurar un mezclado eficiente con polvos que tienen características muy diferentes en cristalografía, o en la relación cuantitativa de los cristales, es decir diferencias fuertes en las cantidades dosificadas.

## 5 JUSTIFICACIÓN DE LA INVENCION

La efectividad de la combinación fluconazol-tinidazol contra infecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas, encontramos es de alrededor de 90%. Lo anterior se debe a que al suministrar ambos medicamentos en una sola forma farmacéutica, se amplía el espectro de acción y no se presenta ninguna interacción medicamentosa así como tampoco se interfieren los mecanismos de eliminación, ni se modifican los perfiles farmacocinéticos, lo que se traduce en una mejor opción para el tratamiento de las infecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas.

15 En el ámbito químico farmacéutico, no se observan interacciones químicas, tal como lo muestra el análisis realizado por calorimetría de barrido diferencial, como se muestra en siguientes figuras:

La figura 1, corresponde al termograma de barrido diferencial (área bajo la curva de la velocidad de calentamiento en mW contra temperatura en grados centígrados) para el fluconazol.

La figura 2, corresponde al termograma de barrido diferencial (área bajo la curva de la velocidad de calentamiento en mW contra temperatura en grados centígrados) para el tinidazol.

La figura 3, corresponde al termograma de barrido diferencial (área bajo la curva de la velocidad de calentamiento en mW contra temperatura en grados centígrados) para la combinación de fluconazol-tinidazol, en las proporciones usadas.

30

No se observa diferencia significativa en la figura 3, es decir se observan solo las huellas de la combinación, por lo cual se concluye que la mezcla en las proporciones indicadas presenta la estabilidad necesaria para la obtención del producto, se observa una pequeña interacción física (3.1), que no se ha mostrado en el ámbito de cambios de olor, color o aspectos de los componentes de la combinación, esta interacción se presenta a 110 ° C.,  
5 temperatura que ni el proceso ni las condiciones de almacenamiento del producto alcanzan.

Para conseguir la integración de los dos principios activos en una sola fase, es necesario combinar 2 gramos de fluconazol y 150 mg de tinidazol, sin embargo la diferencia tan alta  
10 de concentraciones, no permite un proceso homogéneo, lo cual redundaría en que el producto no cumpla con las especificaciones de calidad, este problema técnico se soluciona con una novedosa modificación en el proceso de obtención de los comprimidos, consistente en la integración en una sola fase sólida de los dos principios activos, la cual se consigue al disolver el fluconazol en la solución aglutinante, para ser posteriormente adicionado durante  
15 el proceso de granulación, esto asegura una mezcla homogénea, con todas las características de calidad necesarias para asegurar una biodisponibilidad apropiada.

De conformidad con la anterior descripción, se puede observar que tanto el amplio espectro, como la brevedad de tratamiento y la efectividad de la combinación de los principios activos,  
20 así como la seguridad de tener una forma farmacéutica con todos los criterios de calidad, son factores de gran importancia para que los pacientes se vean beneficiados con un tratamiento adecuado de estas enfermedades.

La necesidad de atacar un amplio espectro de microorganismos mediante la combinación  
25 fluconazol-tinidazol, es de utilidad social ya que se puede utilizar en núcleos de población que carecen de las condiciones técnicas o económicas y que solo cuentan con el diagnóstico médico para establecer el tratamiento y como se ha descrito en el apartado anterior, la combinación del fluconazol con tinidazol, es farmacéuticamente estable y factible y tiene un amplio espectro de actividad en infecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas, debidas a la  
30 presencia de microorganismos tales como: *Trychomona vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* y

Bacterias anaerobias. Así como en otros padecimientos tales como: coccidioidomicosis, histoplasmosis, criptococosis, blastomicosis , esporotricosis, amebiasis, giardiasis.

## PROCESO DE ELABORACIÓN

5

El proceso de elaboración para realizar la combinación de los dos principios activos en una sola fase sólida, consiste en un método novedoso para la incorporación del fluconazol, una granulación húmeda en cual se incorpora el tinidazol y un proceso de compresión, que a continuación se describen:

10

1. Se pesan los componentes a utilizarse.
2. Se prepara la solución aglutinante, en un recipiente, adicionándose los siguientes componentes:

15	a) Alcohol isopropílico.	19.00 a 23.00 %
	b) Se disuelve el Fluconazol.	1.00 a 3.00 %
	c) Se agrega agua purificada.	26.00 a 29.00 %
	d) Se disuelve Polividona K 30.	00.05 a 2.05 %
	e) Se disuelve Lauril sulfato de sodio.	0.005 a 0.30 %

20

Mezclándose a homogeneidad.

3. Por otro lado se tamizan a través de malla No. 40, los siguientes materiales:

25	a) Tinidazol.	31.00 a 34.00 %
	b) Celulosa microcristalina.	2.00 a 6.00 %
	c) Almidón glicolato sódico.	0.1 a 0.6 %
	d) Crospovidona XL (PVP XL).	0.1 a 0.4 %

- 30 4. Se adicionan los materiales a un mezclador de pantalón y se procede a mezclar.

5. Granular en el equipo Glatt, la mezcla de polvos (apartado 4), con la solución aglutinante, del apartado 2.

6. Se tamiza el granulado obtenido por malla No. 16 y se adicionan:

5

a) Crospovidona XL (PVP XL). 0.5 a 1.5 %

b) Previamente tamizado por malla No. 40,

se agrega lauril sulfato de sodio. 0.1 a 0.5 %

10

7. Se mezcla el granulado con los excipientes de la etapa anterior, por un periodo de 5 minutos.

8. Se tamiza por malla No. 60, el estearato de magnesio.

15

9. Se adiciona el estearato de magnesio, al granulado obtenido del apartado 7.

10. Se mezcla por tres minutos.

20 11. Se comprime el granulado, teniendo los siguientes datos:

12. Se tabletea con un peso de 650.00 mg.

13. Se analiza nuevamente el producto.

25

14. Se prepara el recubrimiento para las tabletas de la siguiente forma:

a) Se agrega agua purificada. 4.00 a 8.00 %

30 b) Opadry OYS 7322. 0.3 a 0.9 %

15. Se aplica la recubierta sobre las tabletas.

16. Se analiza el producto resultante.

5 17. Se empaqueta.

18. Obteniéndose los siguientes resultados.

Descripción	Tabletas de forma oblonga homogéneas y libres de partículas extrañas o puntos negros
Valoración Tinidazol	500 mg/650 mg 90.0 a 110.0 mg
Valoración Fluconazol	37.5 mg/650 mg 95.00 a 105.0 %
Humedad K. F.	Máximo 3.0 %
Disolución	Q= 75%/30 min
Uniformidad de dosis fluconazo	85.0 % a 115.0 % CV ≤ 6.0 %
Uniformidad de dosis Tinidazol	85.0 % a 115.0 % CV ≤ 6.0 %

10

#### REIVINDICACIONES

Habiendo descrito la presente invención, ésta se considera una novedad, por lo que se reclama lo contenido en las siguientes reivindicaciones:



## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende la combinación de fluconazol y tinidazol para el tratamiento de enfermedades infecciosas, en  
5 donde la composición comprende de 150 a 200 mg de fluconazol y de 2 a 4 g de tinidazol.
2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en la forma de una tableta caracterizada porque la composición comprende 150 mg de fluconazol y 2 g de tinidazol.
3. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las  
10 reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque además comprende los siguientes auxiliares etanol, alcohol isopropílico, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, lactosa, lactosa spray, fosfato dicálcico, almidón glicolato sódico, almidón pregelatinizado, crospovidona, croscarmelosa, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio y aceite de ricino vegetal.
- 15 4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicaciones 3, caracterizada porque comprende:
- |                                 |                |
|---------------------------------|----------------|
| a) Fluconazol.                  | 1.00 a 3.00 %  |
| b) Tinidazol.                   | 31 a 34%       |
| c) Polividona K 30.             | 00.05 a 2.05 % |
| 20 d) Celulosa microcristalina. | 2.00 a 6.00 %  |
| e) Almidón glicolato sódico.    | 0.1 a 0.6 %    |
| f) Crospovidona XL (PVP XL).    | 0.5 a 1.5 %    |
| g) lauril sulfato de sodio.     | 0.1 a 0.5 %    |
| h) estearato de magnesio        | 0.1 a 2.0 %    |
| 25 i) Opadry 0.3 a 0.9%.        |                |
5. El uso de la composición de la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de infecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas.

6. El uso de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la combinación es administrable en un solo día.

7. El uso de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque es administrable habiendo o no ingerido alimentos.

5 8. El uso de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la combinación es homogénea.

9. El uso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque la combinación es en forma sólida.

10 10. El uso de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la combinación se encuentra en forma de tabletas recubiertas administrables oralmente.

11. Proceso de elaboración de una tabletas recubierta que comprende la composición de la reivindicación 1, la cual consiste en los siguientes pasos:

i) se prepara la siguiente solución aglutinante en un recipiente:

- |    |                             |                 |
|----|-----------------------------|-----------------|
| 15 | a) Alcohol isopropílico.    | 19.00 a 23.00 % |
|    | b) Fluconazol.              | 1.00 a 3.00 %   |
|    | c) Agua purificada.         | 26.00 a 29.00 % |
|    | d) Polividona K 30.         | 00.05 a 2.05 %  |
|    | e) Lauril sulfato de sodio. | 0.005 a 0.30 %  |

ii) mezclar a homogeneidad la mezcla anterior

20 iii) se tamizan los siguientes materiales:

- |  |                              |                 |
|--|------------------------------|-----------------|
|  | a) Tinidazol.                | 31.00 a 34.00 % |
|  | b) Celulosa microcristalina. | 2.00 a 6.00 %   |
|  | c) Almidón glicolato sódico. | 0.1 a 0.6 %     |
|  | d) Crospovidona XL (PVP XL). | 0.1 a 0.4 %     |

25 iv) se adicionan los materiales a un mezclador;

v) se granula la mezcla obtenida del punto anterior en un equipo granulador, junto con la solución aglutinante, del apartado i)

vi) tamizar el granulado obtenido y agregar:

- |    |  |            |
|----|--|------------|
| 30 | c) crospovidona XL (PVP XL).                                     | 0.5 a 1.5% |
|    | d) lauril sulfato de sodio previamente tamizado entre 0.1 a 0.5% |            |

- vii) mezclar el granulado obtenido en la etapa vi);
- viii) tamizar a malla 60 el estearato de magnesio y mezclarlo hasta homogeneidad;
- ix) comprimir el granulado en máquina tableteadora;
- x) aplicar recubrimiento para tabletas constituido por agua purificada y Opadry.

5

10

15

20

25

30

## ABSTRACT

The present invention relates to the use of the pharmaceutical combination of two active agents, which are fluconazole, totally compatible and the composition for human body administration. This combination is useful to erradicate mixed cervico-vulvo-vaginal infections, showing synergy to obtain a broad action profile in this type of infection therapeutics.

## RESUMEN

La presente invención se refiere al uso de la combinación farmacéutica de dos principios activos, los cuales son fluconazol y tinidazol, totalmente compatibles y la composición  
5 para la administración en el cuerpo humano. Esta combinación es útil para erradicar las infecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas y presenta sinergia para obtener un amplio perfil de acción en la terapéutica de este tipo de infecciones